

Development of Nitrogen Nucleophiles Using Copper(?) Species (一価銅を活用した窒素求核剤 の開発)

著者	浅尾 直樹
号	1267
発行年	1992
URL	http://hdl.handle.net/10097/25238

氏名・(本籍)	あさ 浅	お 尾	なお 直	き 樹
学位の種類	博	士	(理	学)
学位記番号	理博第1267号			
学位授与年月日	平成4年3月27日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学第二専攻			
学位論文題目	Development of Nitrogen Nucleophiles Using Copper (I) Species (一価銅を活用した窒素求核剤の開発)			
論文審査委員	(主査)			
	教授 山本嘉則	教授 櫻井英樹		
		教授 平間正博		
		助教授 上原忠夫		

論文目次

序論

第一章 新規な窒素求核剤，リチウム N-ベンジルトリメチルシリルアミド (LSA) の開発

第二章 新規な窒素求核剤，銅アミド試薬 (LSA-一価銅複合反応剤) の開発

第三章 銅アミド試薬を用いた β -アミノカルボニル化合物の不斉合成

第四章 γ -スルホニロキシ- α , β -不飽和エステルに syn-S_N型置換を行う銅アジド試薬の開発

論文内容要旨

序論

含窒素有機化合物は広く自然界に存在し、医薬品その他様々な分野から、それら化合物及びその類縁体の簡便な有機合成法の開発が現在強く望まれている。これに対し、これまで多くの合成法が確立されてきたが、それらは大別して1)含窒素有機天然物からの誘導2)窒素求電子剤の利用3)窒素求核剤の利用の三種に分けることができる。窒素求核剤としては、一級及び二級アミン、アジ化ナトリウムなどが利用価値が高かったが、反応性及び選択性の点でまだまだ開発の余地は残されている。私は新しい窒素求核剤の開発を研究目標とし、金属アミド化合物及び金属アジド化合物の二つの窒素化合物に注目した。金属アミド化合物は従来、主にその強い塩基性が広く有機合成において利用され、求核能力についてはあまり研究されておらず、特に共役付加反応への応用例は非常に少なかった。一方先に述べたようにアジ化アルカリ金属化合物は求核置換反応において非常に有用であるが、遷移金属を有するアジ化化合物については有機合成において、ほとんどその反応性が知られていなかった。そこで種々検討を行った結果、両化合物において、窒素-銅結合を活用することにより、すなわち銅アミド試薬及び銅アジド試薬を窒素求核剤として用いたところ、立体、位置、そして化学的選択性の高い窒素-炭素結合構築を行うことに成功した。

第一章

炭素-金属結合を有する有機金属化合物は炭素求電子剤との反応において、炭素-炭素結合形成のための重要な炭素求核剤として利用することができる。しかし窒素-金属結合を有する金属アミド化合物は、その強い塩基性が障害となり、特にマイケル反応における求核性についてはあまり研究されていなかった。すなわち、 α , β -不飽和エステルとの反応において、一般の金属アミドは共役付加の他に γ 位のプロトンを引き抜く副反応を起こす。更に1, 2-付加体も生成し反応が複雑となる。そこでこの反応を制御するため種々検討したところ、窒素上にシリル基を有するリチウム N-ベンジルトリメチルシリルアミド (LSA) が選択的に共役付加体のみを高収率で与えることを見い出した。生成物は後処理の段階で容易にシリル基が外れ、二級アミンとして得られる (Fig. 1)。続いて LSA の共役付加によって生じた β -アミノエノラートの立体を調べるためクロロトリメチルシランでエノラートを捕捉したところ、Z 体のシリルケテンアセタールのみが得られた。次に β -アミノエノラートを一度プロトンで捕捉し、改めて LDA で α 位のプロトンを引き抜きシリル基で捕捉したところ、今度はほぼ E 体のみが得られ、このようにして β -アミノエノラートの立体分岐合成に成功した (Fig. 2)。次にそれぞれのエノラートを求電子剤で捕捉し、その立体選択性の差を調べた。まずアルキル化を行ったところ、Z 体のエノラートからは選択性は得られなかったが、E 体のエノラートからはアンチ選択性が得られた。次にアルドール縮合を行ったところ、Z 体のエノラートからはアミノ基-エス

テル基間がシン，エステル基－水酸基間がアンチの立体を有するアルドール体が，E 体のエノラートからはアンチ，シンの立体を有するアルドール体が主生成物として得られた (Fig. 3)。これら生成物は加水分解し環化することにより，容易に対応する β -ラクタムへ誘導することが可能である (Fig. 4)。以上のように，エノラートの立体を作り分けることにより，求電子剤との反応生成物の立体を作り分けることに成功した。また β -アミノ基は α 位の水素を伴って容易に脱離させることが可能であり，これを利用すれば反応全体として α, β -不飽和エステル の α 位のアルキル化を行なったことになる (Fig. 5)。

第二章

第一章では金属アミドと α, β -不飽和エステルとの反応について述べたが，次に $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和エステルとの反応を検討した。この反応によって生じた β -アミノエステルは β -ラクタムへ誘導した際，C4 位にビニル型置換基を有することになり， β -ラクタム系抗生物質への変換も可能となる。ただし α, β -不飽和エステルとの反応に比べ反応点が更に一つ増え，反応の制御はより難しくなる。実際にソルビン酸メチルと LSA との反応では 1, 4-付加体は低収率でしか得ることができなかった。そこで種々検討した結果，LSA に一価銅を複合させた銅アミド試薬を用いたところ，1, 4-付加体の収率が向上した。またエステル側をイソプロピル基にしたところ，1, 4-付加体が高収率で得られた (Fig. 6)。次に共役付加に続いてアルキル化を行ったところ，反応は収率良く進行し，アンチ体が主生成物として得られた。これらも容易に β -ラクタムへ誘導することが可能である (Fig. 7)。更にアルドール縮合を行ったところ，二種のジアステレオマーが得られた。これら二つの化合物の立体はアミノ基とエステル基間がどちらもシンであり，これらを β -ラクタムへ誘導し，C3, C4 位間の立体がトランスである β -ラクタムを高選択的に得ることに成功した (Fig. 8)。また，銅アミド反応剤を上記の共役付加反応以外に，エポキシドに対し求核置換反応を試みた。一般のリチウムジアルキルアミドとエポキシドとの反応では開環生成物であるアミノアルコール以外に，エポキシドの α 位のプロトンが引き抜かれてアリルアルコールが副生するが，銅アミド反応剤は開環生成物のみを与えた (Fig. 9)。

第三章

第二章で述べた $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和エステルへの銅アミド試薬の 1, 4-付加，続くアルデヒドによる捕捉という一連の三成分連結法は，優れた抗菌スペクトルを示すトランスカルバペネム系抗生物質であるチエナマイシンの合成に応用できると考えられる。また実際に抗生物質，抗腫瘍性物質を合成する場合，そのカップリング反応を不斉条件下で行うことが必要となる。不斉合成の手段として不斉源を不飽和エステルのアルコキシ基に導入することとし，種々検討を行った (Fig. 10)。その結果，不斉補助基として 8- β -ナフチルメントール及びボルナンスルタムを利用し，銅アミド試薬を反応させ，プロトンで捕捉したところ，それぞれ収率 95, 78%，

ジアステレオマー過剰74, 90%という高度な不斉誘導を行うことに成功した (Fig. 11)。このボルナンスルタムを有する基質を用いて三成分連結反応を行った。シアン化銅から調製した銅アミド試薬を共役付加させ、アセトアルデヒドで捕捉し、生成したアルドール体の水酸基を保護した後単離したところ、シロキシ基-カルボニル基間がシン, カルボニル基-アミノ基間がアンチの立体を有するアルドール体のみが71%の収率で得られた (Fig. 12)。生成物は β -ラクタムへ誘導することが可能であり, 以上から合成ブロックとなる β -ラクタムの不斉合成法が確立された。特に三成分連結から合成された β -ラクタムはチエナマイシン合成への重要な鍵中間体になると考えられる (Fig. 13)。生成物の立体は¹H NMR 及び既知化合物への誘導などにより決定した。

第四章

アジ化アルカリ金属化合物が立体の反転を伴う anti-S_N2型の求核置換反応によりアジド化生成物を与えることは広く知られている。私はこれに対し, アジ化銅が γ -スルホニロキシー- α , β -不飽和カルボニル化合物に対し, 優先的に立体保持 (syn-S_N型) でアジド置換を行うことを見出した (Fig. 14)。アジ化銅は溶媒中でアジ化ナトリウムとヨウ化銅を混合して調整しても, あるいは文献既知の方法で調製し単離したものを用いてもほぼ同じ結果を示したが, 前者の調製法による試薬のほうが高い syn-S_N選択性を示した。またアジ化ナトリウムは DMSO, HMPA, DMF などの非水の極性溶媒への溶解度が低いのに比べアジ化銅は溶解性が非常に高く, また, 同じ条件下でアジ化ナトリウムに比べ反応速度が非常に速かった。反応機構は, まずアジ化銅が脱離基の反対面から経路 a または経路 b のように攻撃し, π -アリル銅中間体を形成すると考えられる。別のアジドイオンが中間体配位子の反対面からもう一度経路 c のように攻撃し, 反応全体としては立体は保持される。経路 d のように, 配位した銅の還元的脱離によるアジド置換が競争して起こるため, 立体が反転した生成物が副生すると考えられる (Fig. 15)。

Figure 1

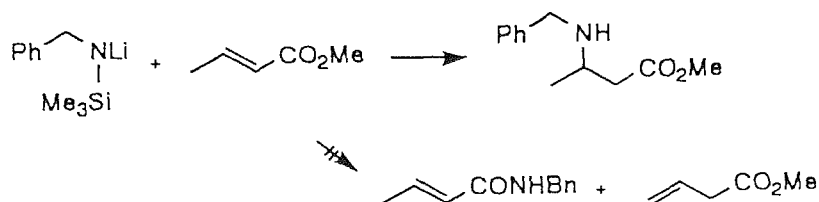


Figure 2

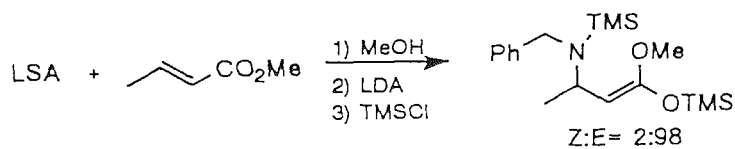
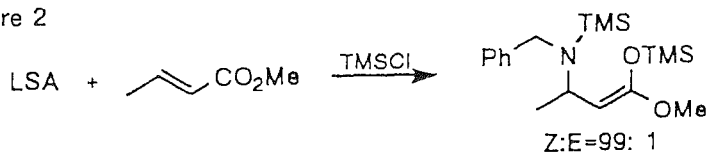


Figure 3

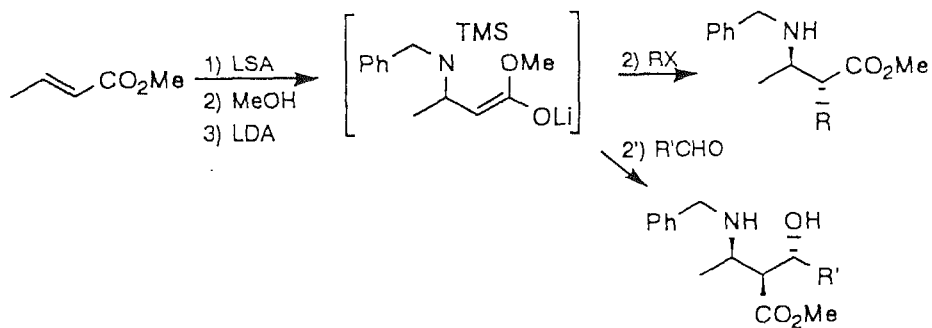
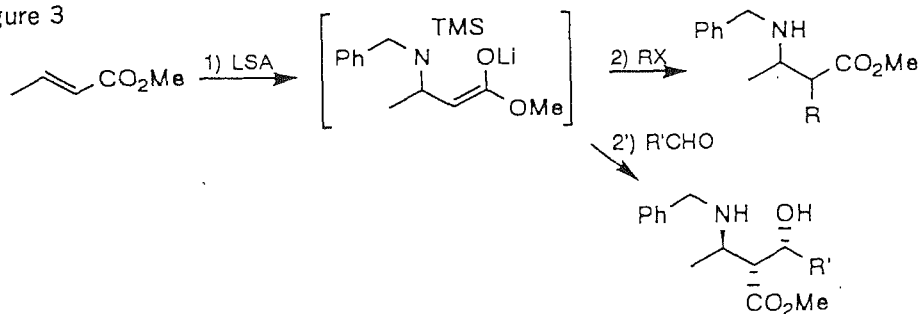


Figure 4

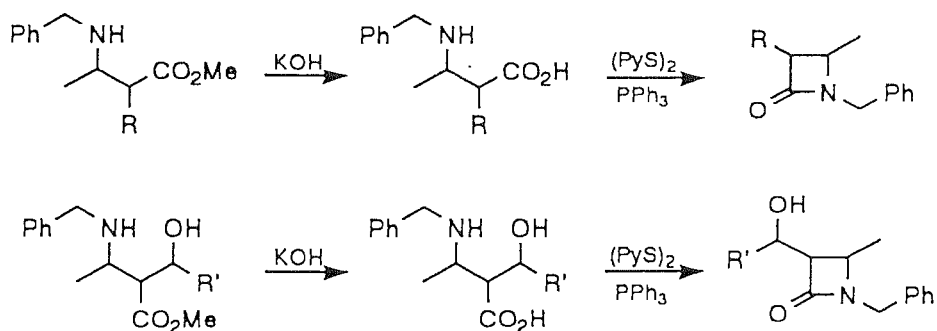


Figure 5.

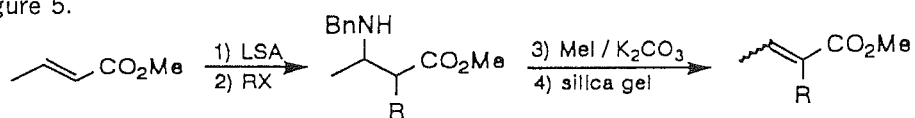


Figure 6.

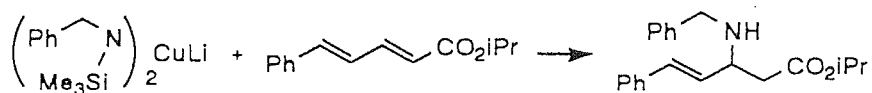


Figure 7.

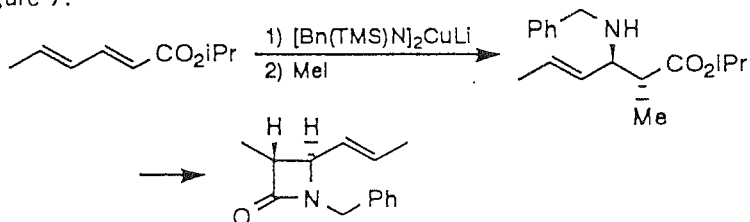


Figure 8.

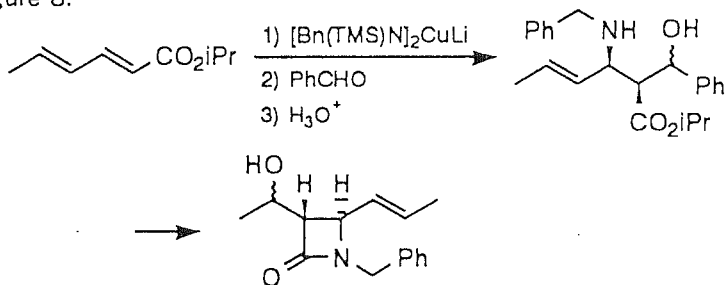


Figure 9

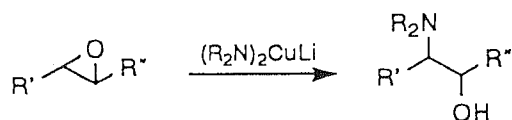


Figure 10

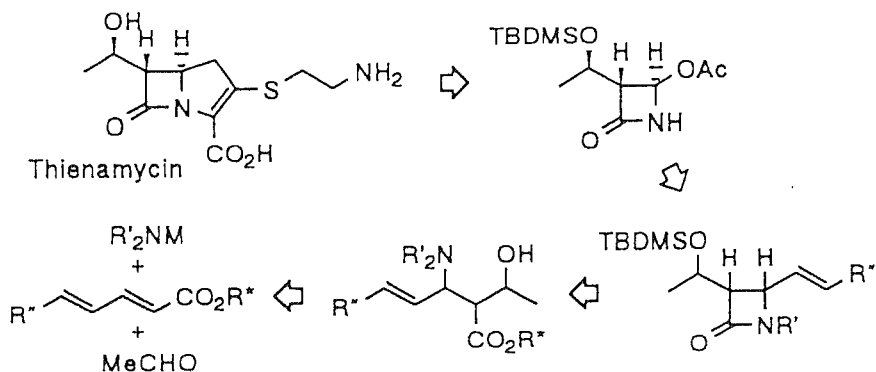


Figure 11.

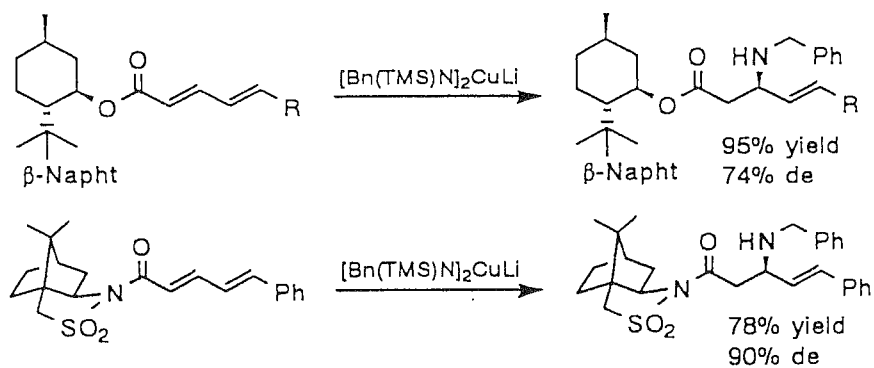


Figure 12.

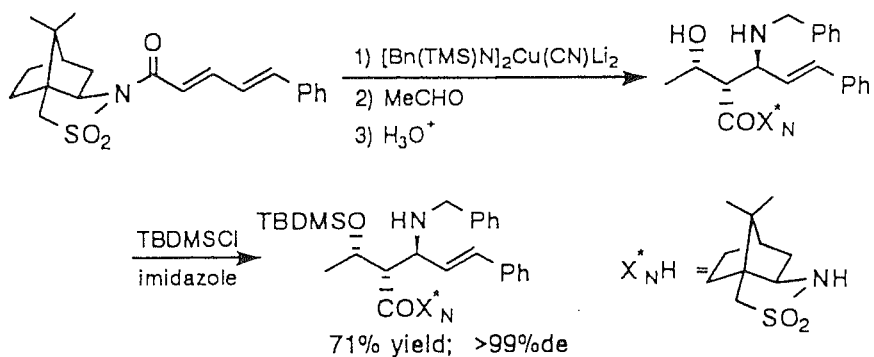


Figure 13

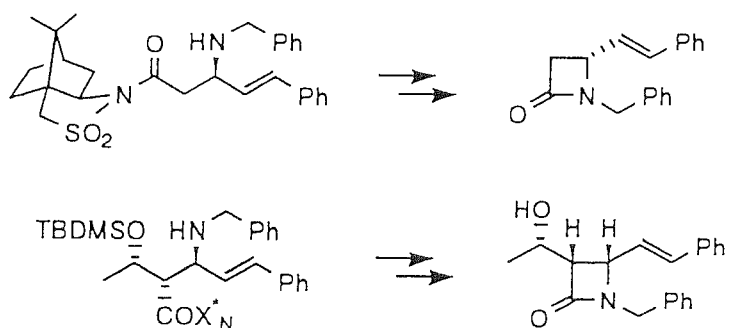


Figure 14

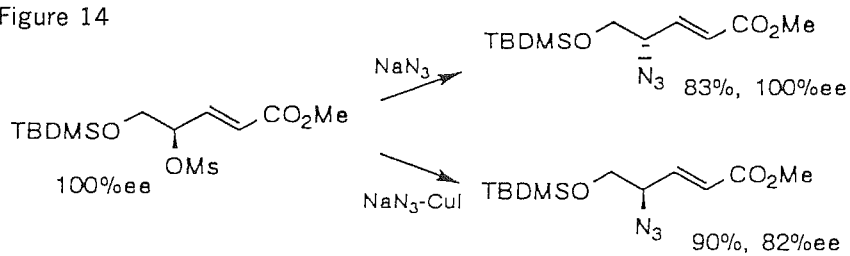
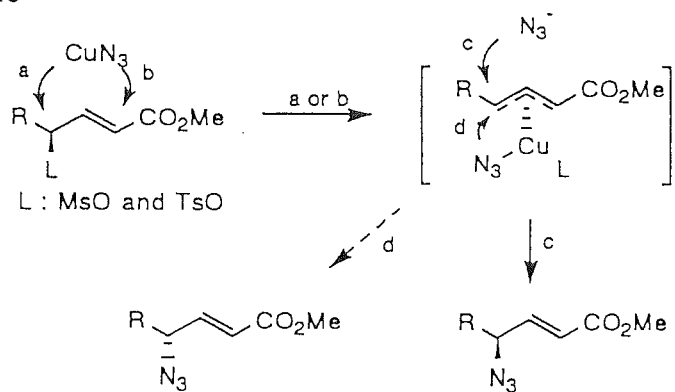


Figure 15



論文審査の結果の要旨

浅尾直樹は含窒素化合物、金属ジアルキルアミド、及び金属アジドに注目し、これらを窒素求核剤として活用することを目指し研究を行い、その結果、両者において窒素－銅結合を利用することにより、立体、位置、そして化学的選択性の高い窒素－炭素結合構築を行うことに成功した。基本的アプローチとして、金属ジアルキルアミドを α , β , γ , δ -不飽和エステルへ 1, 4-付加させ、生じたエノラートをアルデヒドで捕捉するという三成分連結反応により、 β -ラクタム系抗生物質の合成中間体を立体選択的に合成することを試みた。まずモデル実験として α , β -不飽和エステルへ効率よく共役付加する金属アミドについて検討し、窒素上にシリル基を有するリチウム N-ベンジルトリメチルシリルアミド (LSA) が選択的に共役付加体を高収率で与えることを見出した。更に LSA の共役付加によって生じる β -アミノエステルエノラートの立体分岐合成に成功し、これを用いた立体選択的なアルキル化、及びアルドール縮合を行った。この結果をふまえ、次に α , β , γ , δ -不飽和エステルとの反応を検討したところ、LSA に一価銅を複合させた銅アミド試薬が効率よく 1, 4-付加を行い、位置選択的に β -アミノカルボニル化合物を生成することを見出した。続いて不斉補助基としてボルナンスタムを有する基質を用いて、銅アミド試薬の不斉共役付加を試みたところ、高ジアステレオ選択的に β -アミノカルボニル化合物を得ることに成功した。最後にこの基質に対する銅アミド試薬の共役付加に続いて、アルデヒドでエノラートを捕捉する不斉な三成分連結反応を行い、やはり高ジアステレオ選択的にアルドール体を得ることに成功し、三つの連続する不斉点を一度に唯一つの立体に制御することに成功した。生成物は β -ラクタムへ誘導することが可能であり、以上から合成ブロックとして利用できる β -ラクタム骨格の不斉合成法が確立されたことになる。次に、アジ化遷移金属化合物を用いた新しい反応の開発を目指し研究を行い、アジ化銅が γ -スルホニオキシ- α , β -不飽和カルボニル化合物に対し、優先的に立体保持 (syn- S_N 型) でアジド置換を行うことを見出した。この反応は、立体の反転を伴う anti- S_N2 型で求核置換が進行するアジ化ナトリウムと相補的な反応となり極めて有用な反応といえる。この立体選択性は π -アリル銅中間体を経る反応機構で説明できることを指摘している。以上の成果は、本人が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示しており、よって、浅尾直樹提出の論文は博士 (理学) の学位論文として合格と認める。